

Zinkhaltige Zellen
im Dünndarm der Ratte

Vera Schaub-Matwejewa

1961

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. BÜNGELER

ZINKHALTIGE ZELLEN IM DÜNNDAARM DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Vera Schaub-Matwejew
aus Schkilbeni/Lettland

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

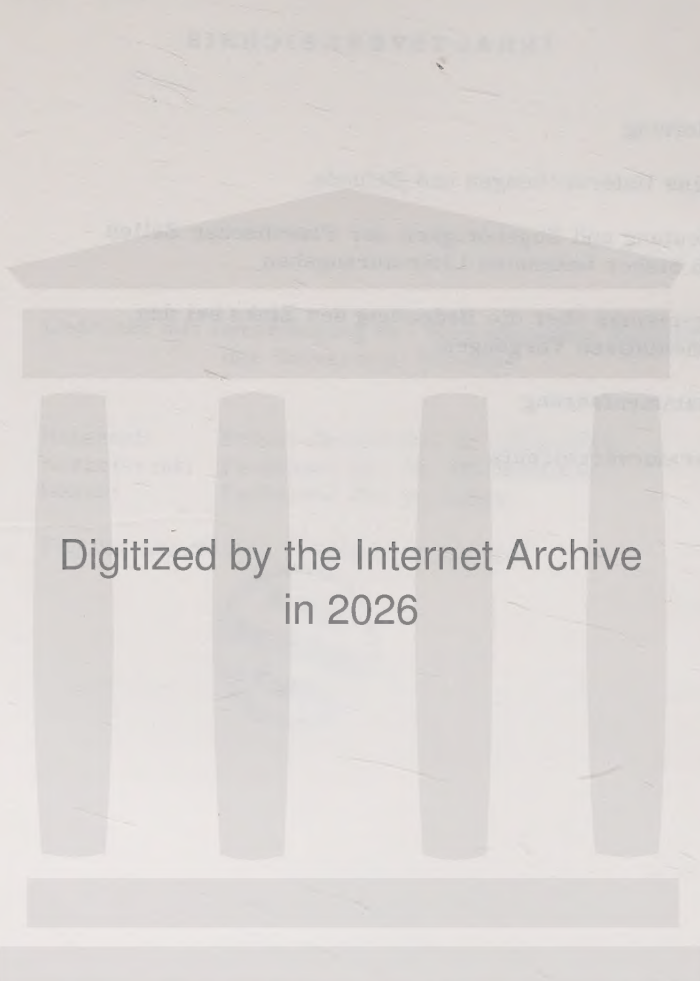
Referent: Privat-Dozent Dr. B. STAMPFL
Korreferent: Professor Dr. W. BÜNGELER
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.1961



INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Eigene Untersuchungen und Befunde
3. Bedeutung und Zugehörigkeit der Panethschen Zellen
nach bisher bekannten Literaturangaben
4. Allgemeines über die Bedeutung des Zinks bei den
fermentativen Vorgängen
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Bei den systematischen Untersuchungen der Organe von Nagetieren mit Dithizon (nach STAMPFL) fand man, das Zink im Dünndarm am Grunde der Lieberkühnschen Krypten, im Pankreas, in der Netzhaut des Auges und in einigen Genitalorganen.

In den Lieberkühnschen Krypten liegen aber verschiedene Zellarten:

1. Indifferenzzone des Darmes mit undifferenzierten Zellen,
2. gelbe basalkörnige Zellen und
3. Panethsche Körnchenzellen.

Aufgabe dieser Arbeit ist es festzustellen in welchen Zellen der Dünndarmkrypten das Zink liegt und zu berichten, über die wichtigsten Veröffentlichungen, die über die Bedeutung des Zinks im tierischen Körper geschrieben wurden.

Die grosse Bedeutung des Zinks im tierischen und, folglich auch im menschlichen Organismus, geht daraus hervor, dass das Zink ein wesentlicher Bestandteil der Kohlensäureanhydrase ist, die für unsere Existenz lebensnotwendig ist.

Wegen der geringen Mengen des Zinks, die unser Körper benötigt, rechnet man es zu den sogenannten "Spurenelemente". Dazu gehören noch einige Schwermetalle, die regelmässig in kleinen Mengen in nahezu allen Organen vorkommen; das sind z.B. Eisen, Mangan und Kupfer. Der Gesamtbestand des menschlichen Körpers an Zink wird mit 1,5 - 4,5 g angegeben. Zink steht also unter den Spurenelementen des Körpers, seinem Vorkommen nach, auf der 2. Stelle hinter dem Eisen.

Für die Pflanzen gilt das Zink mit Sicherheit als lebensnotwendig, so z.B. ist es bei der Chlorophyll- und Wuchsstoffbildung, beim Phosphatstoffwechsel absolut unentbehrlich. Im Boden kommt das Zink durchschnittlich in Mengen von etwa 2,8 mg % vor.

Diese kurzen Hinweise über die allgemeine Verbreitung des Zinks in der Natur und die Bedeutung des Zinks im Stoffwechsel des pflanzlichen und tierischen Organismus veranschaulichen uns, wie wichtig die Abklärung, der Lokalisation des Zinks ist, d.h. in welchen Zellen und in welchen Geweben des tierischen und menschlichen Organismus es vorkommt und welche Funktion es dort ausübt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND BEFUNDE

Die vorliegenden Untersuchungen habe ich am Dünndarm der weissen Ratte durchgeführt. Dünndarm wurde im Abstand von 10 cm, 20 cm, 40 cm und 60 cm von der Flexura duodeno-jejunalis untersucht. Die höchsten 5 u dicken Paraffinschnitte wurden mit folgenden Färb- und Fixierungsmethoden untersucht:

1. Die intravitale histochemische Darstellung des Zinks durch Dithizon nach STAMPFL. (Diese Methode beruht auf der Beobachtung, dass Dithizon im lebenden Körper mit Zink reagiert).
2. Chistochemische Darstellung des Zinks nach Okamoto. (Fixierung im Abs. Alkohol)
3. Altmann-Färbung (Fixierungen: 10 % Formalin und Altmann)
4. Azanfärbung nach Heidenhain (Fixierungen: 10 % Formalin, Susa, Romeis, Orth und Regoud)
5. Chromhämatoxin-Phloxinfärbung nach Gomori. (Fixierung: Bouin)
6. Hämatoxin- Eosinfärbung (Fixierung in 10 % Formalin und Abs. Alkohol)

Ad 1.) Die Darstellung des Zinks mit Dithizon nach STAMPFL wird folgender Massen durchgeführt:

Material: weisse Ratte. Untersuchung in Äthernarkose.

Es werden 250 mg Dithizon pro kg Körpergewicht im absoluten Alkohol, der durch einige Tropfen NH_3 alkalisch gemacht wurde, unter kräftigem Schütteln und ganz leichter Erwärmung gelöst und durch Zugabe von "spurenfreiem" destilliertem Wasser auf ein Viertel verdünnt und auf die Körpertemperatur erwärmt. Löst sich das Dithizon nicht ganz oder bildet sich ein Niederschlag, so muss man filtrieren, den Rückstand abwägen und von der Ausgangsmenge abziehen. 250 mg Dithizon pro Körpergewicht ist eine letal-toxische Menge. Die Lösung wird langsam mit kleinen Pausen in die Vena femoralis injiziert. Die histologische Untersuchung muss anschliessend vorgenommen werden, da schon 1/2 Stunde nach der Injektion ein langsamer Schwund der Färbung eintritt.

Der Darm wird unfixiert mit Messertiefkühlung gefriergeschnitten und in bidestilliertem Glycerin eingedeckt. Ultraviolettreiches Licht und Wärme zerstört das Dithizonat; sogar sommerliche Zimmertemperatur genügt manchmal um einen rascheren Zerfall zu begünstigen. Eine Gegenfärbung mit wässrigem Hämalaun ist gut möglich.

Befund:

Im Querschnitt des Dünndarms sind die zinkhaltigen Zellen in der Tiefe der Lieberkühnschen Krypten halbkreisförmig, radiär zum Drüsenlumen angeordnet, es sind die basalsten Zellen des Drüsen-schlauches. In einer Krypte werden mindestens 3 - 5 Zellen, meistens aber mehr; 6 - 8 angetroffen. Innerhalb der Zelle liegen die feinen Körnchen, welche gegen das Darmlumen zu dicht zusammenge-drängt sind. Die Anreicherung der Zinkgranula gegen das Lumen der Krypte bei den stark gefüllten Zellen ist manchmal so massiv, dass homogene Klümpchen vorgetäuscht werden können. In manchen Zellen sind die Körnchen mehr über die ganze Zelle verteilt. Auch sind nicht alle Zellen gleich dicht angefüllt, manchmal liegen fast leere neben den prallgefüllten Zellen. Gelegentlich liegen die Körnchen ausserhalb der Zelle im Darmlumen, was für eine exokrine Tätigkeit der Zellen sprechen sollte.

Welche Zellen der Lieberkühnschen Krypten sind zinkhaltig?

Das Ergebnis der Untersuchungen bei der Färbung mit Dithizon:

Berücksichtigen wir den Ort, die Anzahl, den mikroskopischen Befund der zinkhaltigen Zellen, so müssen wir sagen, dass sie in allen ihren Merkmalen mit denen der Panethschen Zellen übereinstimmen.

Die zinkhaltigen Zellen kommen ebenso regelmässig und in gleicher Anzahl an der Basis der Lieberkühnschen Krypten vor, wie die Panethschen Zellen. Gleichermassen sondern sie ihr Sekret in den Lumen der Krypte ab, wobei das Aussehen des Sekretes gleich ist. Die Lage der Kerne und des Sekretes ist dem Aussehen nach ebenfalls gleich. Zu diesem Befund kommt noch folgende Beobachtung hinzu: es ist bekannt, dass die Ratte, im Gegensatz zu vielen anderen Säugetieren (z. B. Hund, Katze), in jedem Kryptenlumen viele Panethschen Zellen hat und dass diese Zellen die gleiche Anordnung und Anzahl haben, wie die zinkhaltigen Zellen. Hund und Katze die keine Panethschen Zellen haben, lassen auch die zinkhaltigen Zellen im Darm vermissen (STAMPFL).

Differentialdiagnostisch wären noch zu erwähnen die gelben, basalgekörn-ten Zellen und die undifferenzierten Zellen, welche auch in den Lieberkühnschen Krypten vorkommen. Die gelben, basalgekörn-ten Zellen weisen in ihrem basalen Abschnitt eine eigenartige Kör-nung auf. Diese Körnchen sind viel kleiner, als die Körnchen einer Panethschen Zelle und werden als chromaffine, enterochromaffine oder chromo-argentoffine Zellen bezeichnet, was für die azidophilen

Panethschen Zellen, nicht zutrifft. Die Körnchen der gelben, basalgekörnnten Zellen liegen unter dem Kern, bei den Panethschen und zinkhaltigen Zellen ist es gerade umgekehrt. Der Kern der basalgekörnnten Zellen liegt meistens an der Grenze zwischen dem basalen und mittleren Drittel der Zelle und ist besonders in den Krypten der Säugetiere, im Vergleich zu den anderen Epithelzellen weiter gegen das Lumen gerückt. Er hat eine rundliche oder querovale oder kugelförmige Gestalt und eine bläschenförmige Beschaffenheit. Bei den Panethschen Zellen liegt der rundlichere Kern dagegen an der Basis der Zelle, er ist zur Längsachse der Zelle gestellt und in den stark gefüllten Zellen plattgedrückt, doch nie so stark, wie in den Becherzellen.

Bei Hund und Katze kommen die gelben basalgekörnnten Zellen vor, dagegen keine Panethschen Zellen.

Ferner sind die gelben Zellen an Zahl viel weniger vorhanden; sie finden sich im Verlaufe des ganzen Darmes der Maus und der Ratte, meist einzeln in das Epithel eingestreut, manchmal liegen sie zwei und ganz ausnahmsweise mehrere nebeneinander. Die Panethschen Zellen findet man dagegen regelmässig in jeder Krypte und zwar 6 bis 8 Zellen.

Aus allen diesen Befunden und Überlegungen geht nun hervor, dass die Panethschen Zellen die zinkhaltigen Zellen sind und dass im basalen Teil der Lieberkühnschen Krypte keine andere Zellen das Zink enthalten.

Dieser Befund wurde auch durch viele andere Untersuchungen und Beobachtungen, die unten angeführt sind, bekräftigt.

Ad 2.) Zinknachweis nach Okamoto:

Zinknachweismethode nach Okamoto zeigt auch ein sehr charakteristisches Bild.

Diese Methode wird in folgender Weise ausgeführt:

1. Fixieren der Darmstücke in absolutem Alkohol,
2. Paraffinschnitte werden für 2 - 3 Stunden oder noch länger bei Zimmertemperatur in folgendes Gemisch eingestellt: Ammoniaklösung (Ph 8, 4-8, 9) 50 ccm und 60%-ige alkoholgesättigte Diphenylthiocarbacidlösung 1 - 3 ccm. Diphenylthiocarbacidlösung ist nach der Herstellung nur 2 - 3 Tage lang verwendbar.
3. Abspülen in Wasser, Kernfärbung mit Hämatoxylin, Glycerineinchluss.

Die zinkhaltigen Zellen treten tief purpurrot, gegenüber der kaum gefärbten Protoplasma der anderen Zellen hervor. Die Präparate sind nur ca. 20 Minuten in gutem Zustande haltbar.

Mit dieser Methode konnte OKAMOTO (1942) das Zink in hoher Konzentration in den Epithelien der Langerhans'schen Inseln von Mensch, Schwein und Kaninchen nachweisen.

Ausser in den Langerhans'schen Inseln fiel die histochemische Reaktion auf Zink auch in den Zellen der basalsten Teile der Darmdrüsen und im Lumen derselben positiv aus, weiter im Zentrum der atretischen Follikel im Ovar, in der Placenta und in den Endstücken der Speicheldrüsen.

In unseren Untersuchungen konnten wir die von OKAMOTO (1942) dargestellten zinkhaltigen Zellen (in den basalsten Teilen der Lieberkühnschen Krypten) als Panethsche Körnchenzellen identifizieren.

Zur Identifikation entwickelte ich folgende Arbeitsmethode:

Bei ein und derselben Ratte, aus dem gleichen Abschnitt des Darmes habe ich zwei nacheinanderfolgende Schnitte von 3 - 4 mm Dicke angefertigt. Der erste Schnitt wurde zur Darstellung der zinkhaltigen Zellen nach OKAMOTO gefärbt, der zweite, dagegen zur Darstellung der Panethschen Körnchenzellen mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt.

Die Panethschen Körnchenzellen färben sich bekanntlich durch Eosin zart rosa. Damit die Körnchen der Panethschen Zellen noch besser zur Geltung kommen, wurde die Zeit der Entfärbung der Schnitte in der aufsteigenden Alkoholreihe verkürzt; in den 60- und 80%-igen Alkohol wurden die Schnitte nur je 3 Sekunden lang gehalten.

Beim Studium und Vergleich der solchermassen gefärbten (Okamoto und Hämatoxilin-Eosin) nacheinanderfolgenden Schnitte (von 3 mm Dicke!) konnte ich unschwer in beiden die gleiche Anordnung und die gleiche Zahl der Panethschen Körnchenzellen beobachten. Manche Zellen wurden in der Längsachse durchschnitten und konnten, obwohl durch zwei verschiedene Methoden gefärbt in ihrer Struktur und Lage als Teile ein und derselben Zellen erkannt werden.

Damit dürfte bewiesen und durch alle folgenden Methoden bekräftigt worden sein, dass die Panethschen Körnchenzellen zinkhaltige Zellen sind.

Ad 3.) Zur allgemeinen Darstellung der Panethschen Zellen: Von den vielen Färb- und Fixierungsmethoden, die ich bei meinen Untersuchungen angewandt habe, eignet sich, ausser bei der schon erwähnten Dithizonmethode nach STAMPFL und Diphenylthiocarbad nach OKAMOTO, Azanfärbung nach HEIDENHAIN mit Fixierung nach REGOUD am besten. Die Körnchen werden bei dieser Methode tief blau gefärbt, sie liegen in der Zelle der Längsachse parallel angeordnet. Dies wird am besten in solchen Zellen sichtbar, welche mit den Körnchen nicht zu stark angefüllt sind. Die Zellen haben meistens Pyramidenform mit breiter Basis und schmalerem distalen Ende;

wenn sie aber mit Körnchen stark gefüllt sind, nehmen sie eine fast kugelige Gestalt an. Der Kern liegt an der Basis der Zelle, etwas abgeplattet, aber nicht so stark, wie der Kern bei den Becherzellen.

Die Fixierungen nach ROMEIS, ORTH und SUSA ergeben dagegen schlechtere Resultate; die Körnchen färben sich nicht intensiv und nicht gleichmässig genug, sie werden auch klein dabei (Schrumpfung?).

Ad 4.) Die Färbung nach ALTMANN, in Formolfixierung zeigt relativ gute Resultate, nur muss die Färbung sehr sorgfältig durchgeführt werden, da sonst das ganze Präparat rot gefärbt wird und die Körnchen kommen dann nicht zur Geltung.

Bei guter Ausführung sind die Körnchen als rote glänzende Kügelchen zu sehen. In den mässig gefüllten Zellen liegen sie parallel zur Längsachse der Zelle in Reihen angeordnet. Wenn die Zelle mit den Körnchen stark gefüllt ist, so liegen auch viele Körnchen im Lumen der Krypte.

Ad 5.) Chromhämatoxin-Phloxin-Färbung nach GOMORI in der Fixierung nach BOUIN, eignet sich am wenigsten für die Untersuchung der Panethschen Körnchenzellen. Bei dieser Färbung sieht die ganze Zelle hell aus und die Körnchen erscheinen als kugelige farblose Gebilde und das Zellinnere sieht einem Wabenwerk ähnlich.

Bei der Untersuchung verschiedener Dünndarmabschnitte fand ich die Panethschen Körnchenzellen am häufigsten in der Nähe des Coecums. Fast jede Lieberkühsche Krypte besitzt dort 6 - 8 Panethsche Körnchenzellen, dagegen die Abschnitte gegen das Duodenum zu, zeigen weniger Panethsche Zellen, sie sind hier weit nicht in jeder Krypte vorhanden.

Der Frage nach der Bedeutung des Zinks in den Panethschen Zellen, ist zunächst die Frage nach der Bedeutung der Panethschen Zellen überhaupt voranzustellen.

BEDEUTUNG UND ZUGEHÖRIGKEIT DER PANETHSCHEN KÖRNCHENZELLEN NACH BISHER BEKANNTEN LITERATURANGABEN.

Über die Bedeutung des Sekretes der Panethschen Zellen und über das Verhalten dieser Zellen unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen, sowie über ihre Zugehörigkeit finden sich in der Literatur ganz verschiedene Angaben.

Viele Autoren rechnen die Panethschen Zellen, hauptsächlich auf Grund der Affinität ihrer Körnchen für saure Farbstoffe, zu den serösen Drüsenzellen. BIZOZZERO (2, 2a) hat die Körnchenzellen daher, in Übereinstimmung mit seinen Befunden über die Regeneration des Darmepithels aus der Tiefe der Krypten, nur für Jugendformen der Becherzellen gehalten, in die sie, mit dem Emporrücken unter Änderung ihres Sekretes, übergehen sollen; diese Auffassung aber, gegen welche auch das viel spätere Auftreten der Körnchenzellen während der embryonalen Entwicklung spricht (PATZELT (24), KARASEK (14)), stiess gleich auf allgemeine Ablehnung.

Nach PATZELT (24) und CLARA (6a) finden sich im Duodenum des Menschen, bereits in der 17. Embryonalwoche auf dem Grunde der Krypten, Zellen mit verhältnismässig groben oxyphilen Körnern oberhalb des Kernes und daneben, als Entwicklungsstadien, Zellen, in denen die Körnchen erst angedeutet sind oder mitunter nur das Plasma auffallend oxyphil gefärbt ist.

Die Panethschen Zellen entstehen nicht durch allmähliche Umwandlung eines Teiles der Becherzellen, sondern aus noch undifferenzierten Epithelzellen, die zuerst durch ihre hellere Beschaffenheit auffallen und sich zunächst noch mitotisch vermehren können. (PATZELT (24)).

PRENANT hat die Ansicht vertreten, dass die Panethschen Zellen eine besondere Art von Schleimzellen sind, deren Sekret weder mit dem der Becherzellen noch mit jenem der Speicheldrüsen identisch ist. Ebenso meinen CLARA (6), PATZELT (24) und BAECKER (1), dass die Substanz der Körnchen chemisch den Glykoproteiden näher stehen dürfte, sich jedoch auch von gewöhnlichem Schleim unterscheidet, wie schon FISCHL (10), TRAUTMANN (28) und TANG (31) im Hinblick auf ihr Verhalten gegen Alkohol, Essigsäure und Neutralrot hervorgehoben haben. F. P. MARTIN (16) glaubt, wie auch WEISSBART (32) annimmt, dass es sich um seromuköse Zellen

handelt, die ausser Mucin noch ein seröses, enzymhaltiges Sekret liefern.

In einer gewissen Übereinstimmung mit der bereits erwähnten Auffassung BIZOZZEROS meint KULL (15a), dass die Panethschen Zellen überhaupt keine scharf bestimmte Zellart mit stets gleichen Eigenschaften sind, sondern einen Sammelbegriff darstellen. Beim Mensch und Maus fand KULL (15, 15b) im Gegensatz zu Ratte, Meerschweinchen, Igel und Fledermaus sogar Übergangsformen zu Becherzellen, aus denen die Panethschen Zellen entstehen sollen (15a). Die Übergangsformen zu Becherzellen stellte er bereits im Ileum eines 7 Monate alten menschlichen Embrios fest, während sich die Paneth. Z. bei der Maus erst in der auf den Wurf folgenden Tage aus Zellen entwickeln, die zunächst verschiedene Körnchen enthalten. Von diesen in der Indifferenzzone liegenden Zellen, wird ein Teil an den Seiten der Krypten allmählich zu Becherzellen, während andere gegen den Grund der Krypten rücken und sich hierbei in Panethsche Zellen umwandeln; einzelne höher auftretende Übergangsformen gelangen dagegen an die Zotten, wo sie dann zugrunde gehen, weil sie hier nicht die geeigneten Lebensbedingungen finden. Die Zahl der Übergangsformen ist nach KULL bei Mäusen 4 - 6 Stunden nach der Fütterung am geringsten, nach 24 - 48-stündigem Hunger dagegen besonders gross, was aber BOERNER - PATZELT (4) nicht bestätigen konnte (V. PATZELT (24)).

Dass die Panethschen Zellen während der Entwicklung unabhängig von den viel früher auftretenden Becherzellen entstehen, kann heute nicht mehr bezweifelt werden (V. PATZELT). Sie erscheinen bei der Maus nach KARASEK (14) erst nach dem 14. Lebenstag, gleichzeitig mit der Entwicklung der Krypten. Beim Menschen dessen Jejunum schon in der 9. Woche Becherzellen aufweisen, fand L. FISCHL (10), KULL (15) und andere Autoren bei einem 4 Monate alten menschlichen Embryo am Grunde der Krypten Zellen, die einen dunklen Eosinton angenommen haben, welcher von den feinsten Granulis verursacht wird; von der 17. Woche an sind nach PATZELT (24) und CLARA bereits typische Panethsche Zellen vorhanden.

Im Duodenum eines 2 Tage alten Kindes enthält nach L. FISCHL (10) jede Krypte mindestens 2 - 3 Panethsche Zellen, die oft ziemlich weit an der Seitenwand hinaufreichen und teilweise strotzend gefüllt und bauchig aufgetrieben sind. Dies gleicht sich dann bald aus, so dass der Darm in Kindesalter Panethsche Zellen, weder in geringerer Menge, wie Marfan angibt, noch in reichlicherer Ausbildung als beim Erwachsenen enthält, wie BLOCH (3) behauptet.

Bei Säugetieren und beim Menschen scheinen weder im erwachsenen noch im embryonalen Zustand mitotische Teilungen von Panethschen Zellen vorzukommen (L. FISCHL (10)) auch Amitosen wurden in ihnen bisher nicht festgestellt (ZIPKIN (34a)).

BAECKER (1) lehnt eine Entstehung der Becherzellen aus Panethschen Zellen ab. Er schreibt: "Eine Entstehung der Becherzellen aus oxyphilgekörnnten (Panethschen Zellen) als regelmässiger Vorgang kann demnach endgültig ausser Betracht bleiben. Damit soll aber nicht gesagt werden, dass zwischen diesen beiden Zellarten überhaupt keinerlei Beziehungen bestehen."

Es lassen sich vielmehr aus den Befunden von BAECKER (1) bei den Urodelen und einigen anderen Tieren Anhaltspunkte für solche Zusammenhänge finden. Diese ergeben sich auch daraus, dass - allerdings ausnahmsweise - eine Umwandlung Panethschen Zellen in Becherzellen stattfinden kann, wobei es sich aber, wie PATZELT im Handbuchbeitrag ausdrücklich bemerkt um Panethsche Zellen in anormaler Lage handelt. Ferner können in diesem Sinne einerseits die von BAECKER (1) und anderen Untersuchern mehrfach beobachtete Vergesellschaftung der Panethschen Zellen mit Becherzellen, andererseits das mit einer gewissen Regelmässigkeit festgestellte Vorkommen von Becherzellen am Grunde der Dünndarmkrypten des Hundes, der Katze und des Rindes gewertet werden; bei Hund und Katze nehmen die Becherzellen anscheinend die Stelle der hier überhaupt fehlenden Panethschen Zellen ein.

BOERNER - PATZELT (4) meint, dass eine nahe Verwandtschaft der beiden Zellen, wenigstens bei der Maus, nicht wahrscheinlich ist, da die isoelektrischen Punkte der Panethschen Zellen und der Becherzellen nach verschiedenen Fixierungen nicht bei demselben ph liegen.

Typische Panethsche Zellen besitzen die Insektivoren (KULL (15b), HAMPERL (11), BOERNER - PATZELT (4)), die Chiropteren (G. SCHWALBE (26), KULL (15a), HAMPERL (11), KARASEK (14)) und besonders die Nagetiere, wie Maus, Ratte, Haselmaus, Meerschweinchen, Kaninchen, Murmeltier, Eichhörnchen, Hamster, Bissratte und Wiesel, bei denen ihre Ausbildung teilweise den vollkommensten Grad erreicht, aber ebenso ihre Anzahl etwas wechselt. Den Raubtieren fehlen die Panethschen Körnchenzellen nach den meisten Autoren (PANETH (23), J. E. SCHMIDT (27), FISCHL (10), F. P. MARTIN (16), BAECKER (1)), doch liegen auch gegenteilige Angaben vor. So behauptet ihr Vorhandensein bei der Katze TRAUTMANN und WEISSBART. WEISSBART schreibt, dass die Körnchen bei der Katze nur sehr spärlich zu finden sind. Oft findet man fast jeden Drüsen Schlauch frei von Körnchenzellen. In anderen Fällen findet man nur eine oder höchstens zwei Körnchenzellen im Drüsen Schlauch und im letzteren Falle diese beiden nebeneinander. Am häufigsten fand er die Körnchen im Duodenum. Im Ileum und Jejunum waren sie nur ganz vereinzelt vorhanden, sie fehlten aber vollständig im Coecum, Colon und Rektum.

Beim Hund hat TRAUTMANN (29) Panethsche Körnchen vermutet, ohne sie aber sicher nachweisen zu können und WEISSBART (32) gibt

an, dass sie hier noch spärlicher sind, als bei der Katze, während TANG (31) sie nur bei Hunden fand, die 10 Tage gehungert hatten.

Nach der Abbildung von WEISSBART (32) erscheint es aber wahrscheinlich, dass eine Verwechslung mit den basalgekörnten, gelben Zellen vorliegt (V. PATZELT), wie auch BAECKER (1) annimmt, der durch eigene Untersuchungen bei der Katze ebenfalls zu einem negativen Ergebnis kam. Auch bei anderen Fleischfressern, wie Fuchs, Hermelin und Wiesel, konnte BAECKER (1) trotz günstiger Fixierung keine Panethsche Zellen nachweisen.

KAWAMURA findet bei Nagern, dass die Verteilung der Panethschen Zellen bei den verschiedenen Arten und Individuen wechselt. Bei der Maus sind die Panethschen Zellen im Duodenum spärlich, im Jejunum doppelt so zahlreich; beim Kaninchen fehlen sie im Duodenum, wie auch W. MÖLLER (19) angibt, fast ganz, während im Jejunum und Ileum jede Krypte 2 - 5 Körnchenzellen aufweist, und beim Meerschweinchen enthalten diese in jedem der drei Dünndarmabschnitte nur 2 - 3 solche.

Schicksal der Körnchen.

Die Körnchen werden ausgeschieden und befinden sich dann frei im Lumen der Krypte BAECKER (1). Nach NICOLAS (21) schmelzen die ausgestossenen Körnchen zusammen, vermischen sich mit Schleim und bilden so stark färbbare Koagula im Kryptenlumen. Während PANETH (23) glaubte, dass die Zellen im Anschluss an die Sekretion zugrunde gehen (holokrine Sekretion), nehmen NICOLAS und die meisten anderen Autoren, an, dass die Zellen danach neue Körnchen bilden (apokrine Sekretion). Mit der Entleerung verschmälern sie sich und gleichen dann den noch nicht differenzierten Epithelzellen. (NICOLAS (21), F. P. MARTIN (16), TRAUTMANN (29), CLARA (6)).

Infolge Verdichtung des Cytoplasmas können die Zellen aber auch stärker färbbar werden und so das Aussehen der sog. schmalen Zellen oder "Cellules intercalaires" annehmen (NICOLAS (21), W. MÖLLER (19), ZIPKIN (34a), CLARA (6) von denen manche wohl zugrunde gehen.

Pathologische Verhältnisse scheinen auf die Panethschen Zellen keinen besonderen Einfluss auszuüben. Sie sind im Dünndarm bei Gastritis chronica reichlich vorhanden und finden sich im Dünndarm nach THOREL (30) auch bei katarrhalischen oder atrophischen Zuständen und ebenso fast immer in allen Geschwulstarten des Darmkanals, besonders in der Randpartie. Nach den Untersuchungen von FEYRTER (9) kommen Panethsche Zellen in drüsigen Polypen des Dünndarms vor.

Funktionelle Bedeutung der Panethschen Zellen.

Das wechselnde Vorkommen der Panethschen Zellen bei den verschiedenen Säugetieren führte zu der von J. E. SCHMIDT (27), L. FISCHL (10) und F. P. MARTIN (16) vertretenen Meinung, dass sie in einer spezifischen Beziehung zur Verdauung pflanzlicher Stoffe stehen und auch CLARA (6) glaubt, dass sie vor allem ein amylolytisches Ferment erzeugen, obwohl sie zweifellos auch bei fleischfressenden Tieren, wie den Insektivoren vorkommen. Gerade dies hat dagegen S. KLEIN zu der Ansicht veranlasst, dass die Panethschen Zellen proteolytisches Ferment sezernieren und dass dies nicht mit einer besonderen Nahrungsart in Verbindung gebracht werden kann; BOERNER-PATZELT (4) schliesst aus dem wechselnden Verhalten der Körnchen, besonders bei verschiedenen Säugetieren, auf Unterschiede des von ihnen gelieferten Sekretes und damit auf einen Zusammenhang mit der Nahrung. Sie schreibt: "Man kann 3 Gruppen von Tieren, je nach Vorkommen und Verhalten der Körnchenzellen, unterscheiden: 1. Fleischfresser, die keine Panethsche Zellen haben. 2. Omnivoren, deren Panethsche Körnchenzellen nach Formolfixierung einen isoelektrischen Punkt um Ph 6,0 besitzen. 3. Pflanzenfresser mit einem isoelektrischen Punkt um Ph 5,0". Diese Autorin weist darauf hin, dass die Körnchenzellen vielleicht hauptsächlich als Säureregulatoren funktionieren. Damit würde der Widerspruch wegfallen, der darin liegt, dass sie einerseits bei Herbivoren und andererseits bei den fleischfressenden Insektivoren vorkommen.

A. J. HERTZOG (13) meint, dass es sich bei den Panethschen Zellen um die Zellen handelt, die mit Schleimbildung etwas zu tun haben, sie seien vielleicht eine Art primitive Becherzellen. M. J. BROUSSY (5) und BARRY schreiben aber, dass bis jetzt noch nichts definitives über den histologischen Charakter und die Funktion der Panethschen Zellen bekannt ist.

Bei Fütterungsversuchen an Mäusen fand MIRAM (18) bei Hunger- und Kohlenhydratnahrung grobe, bei Fettnahrung sehr feine Körnchen. Er schreibt: "Die Veränderungen beim Hungerzustand zeigen, dass die Zellen in einen atrophischen Zustand verfallen, nachdem sie reichlich Körnchen aufgespeichert haben. Diese schwinden, wobei das Sekret in das Lumen ausgeschieden wird und teilweise die Körnchen selbst Veränderungen obliegen. Die Aufspeicherung der Körnchen kann in grösseren Masstäben vor sich gehen, wenn die Tiere Kohlenhydratnahrung aufnehmen, da dabei keine Atrophie des Darmes beobachtet wird und man die Tiere längere Zeit am Leben erhalten kann. Die Körnchen scheinen bei Verarbeitung dieser Nahrung keine oder eine minderwertige Rolle zu spielen. Bei Fettnahrung finden sich deutliche Veränderungen in den Körnchenzellen, welche sich dadurch

ausprägen, dass ihre Körnchen sehr fein sind und sich in bedeutender Menge in das Lumen der Krypten ausscheiden."

Aus Versuchen von MIRAM geht hervor, dass die Panethschen Zellen nur für die Verarbeitung der Milch, wie es BLOCH (3) behauptet, eine (1903) bedeutende Rolle spielen können, in dem sie etwa ein für die Fettverdauung nötiges Sekret ausscheiden, sondern auch beim erwachsenen Tier, wenigstens bei einigen Tierspezies (Mäusen), lebenslang für die Aufnahme von Fett und vielleicht auch Eiweiss Bedeutung haben (V. PATZELT).

SAWADA (28) nimmt an, dass sie eine Lipase liefern. Nach Versuchen von V. MÖLLENDORF (20) an weissen Mäusen beteiligen sich die Panethschen Zellen in den höheren Abschnitten des Dünndarms nach Erschöpfung der Becherzellen auch an der Ausscheidung injizierter Vitalfarbstoffe, die mehr oder weniger reichlich in ihrem Sekret enthalten sind. Die Granula werden nicht in ihrer Gesamtheit ausgestossen, wie bei den Becherzellen. Meist enthalten die Granula einen schwachen Farbton, und ein Sekretpfropf im Inneren enthält mit den Farbstoffen stark beladene Partikel. Dabei fiel auf, in wie ungleicher Menge die Panethschen Zellen derselben Krypten Farbstoff angenommen haben. Neben Zellen, die mit tiefdunklen Granulis erfüllt sind, konnte er ganz ungefärbte antreffen.

TANG (31) hat nach dem gegensätzlichen Verhalten beim Schwein, Eichhörnchen und bei verschiedenen anderen Nagetieren besondere Beziehungen zwischen den Panethschen Zellen und den gelben, basalgekörnten Zellen angenommen, weil die einen in dem Masse zunehmen sollen, wie die anderen abnehmen, doch erscheint ein solcher Zusammenhang, abgesehen von den neueren Angaben über das Vorkommen oxyphiler Körnchenzellen beim Schwein, auch wegen der Verschiedenheit der beiden Zellarten wenig wahrscheinlich (V. PATZELT).

Die Beobachtungen der meisten Autoren über die Körnchen der Panethschen Zellen, beziehen sich nur auf die Grösse, Dichte oder Grobheit, über die eigentliche Struktur mancher Granula ist dagegen garnichts genaues bekannt. Ferner kennt man von weiteren Eigenschaften nur ihr wechselndes Verhalten gegenüber den saueren oder basischen Farbstoffen; man nennt sie daher teils azidophil, teils basophil.

Die Frage warum gewisse Granula zu den saueren andere zu den basischen Farbstoffen eine Affinität besitzen, und erst recht die weitere Frage, was für chemische Bestandteile es sind, die diese Affinität besitzen, ist noch völlig ungeklärt.

ALLGEMEINES ÜBER DIE BEDEUTUNG DES ZINKS BEI DEN FERMENTATIVEN VORGÄNGEN.

Die bisher bekannte biologische Bedeutung des Zinks steht vor allem im Zusammenhang mit dem Hormon Insulin und dem Enzym Kohlen-säureanhydrase. Für die Kohlen-säureanhydrase, deren Zinkgehalt 0,33 % beträgt, ist nachgewiesen, dass nach dem Entzug des Zinks ihre Wirkung erlischt. Insulin dagegen verliert seine spezifische Wirkung, auch durch die weitgehende Entfernung des Zinks nicht.

Bei der Kristallisation des Insulins ist die Anwesenheit gewisser Schwermetalle (Zn, Ni, Co, Cd) von grosser Bedeutung; ihr Vorliegen in kleinen Mengen ist Voraussetzung für das Gelingen der Kristallisation. So enthält das hergestellte kristallinisierte Insulin stets kleine Mengen von Zink, vielleicht in salzartiger Bindung. Durch die Entfernung des Zinks aus der Insulinlösung wird das Hormon in die amorphe Form übergeführt, verliert aber dabei seine physiologische Wirkung nicht.

Histochemisch wurde ein ausserordentlich hoher Zinkgehalt in den Langerhans'schen Inseln mit dem Diphenylthiocarbacin bei pH 8,6 festgestellt.

Zink als Fermentbestandteil.

Das Aktivierungsverfahren zahlreicher, bisher noch nicht in reiner Form isolierter Enzyme (z. B. Peptidasen, Amidasen, Phosphatasen, Phosphorylasen) macht es wahrscheinlich, dass auch an ihrer Wirkung die Metallionen, und zwar vermutlich zweiwertige Ionen, wie Magnesium, Zink, Cobalt, Mangan beteiligt sind.

Besondere Bedeutung für das Wesen und die spezifische Wirkung der Peptidasen dürfte deren oft sehr charakteristische Aktivierbarkeit durch die Metallionen zukommen, z. B.: Amino-peptidase aus Hefe wird durch Zn-Ionen aktiviert.

Zink ist ein Aktivator oder ein Bestandteil verschiedener in- und ausserhalb der Leber vorkommenden Fermente. So enthält z. B. Uricase, aus der Schweineleber, mit steigendem Reinigungsgrad zunehmende Mengen von Zink. Die Leber der zinkarmernährten Mäuse zeigen herabgesetzte Katalasereaktivität.

Ein Teil des Zinkgehaltes des Gehirns kann möglicherweise dem Zinkgehalt der Kohlensäureanhydrase zugeschrieben werden.

Katalytische Wirkung anorganischer Ionen.

Es ist bekannt, dass eine Reihe von anorganischen Ionen katalytische Wirkungen auf die verschiedenartigsten Reaktionen ausüben.

Bei einer Reihe von Peptidasen, Phosphatasen, Phosphorylasen, sowie bei Arginase sprechen zahlreiche Befunde dafür, dass an ihrer Wirkungsgruppe bestimmte 2-wertige Metalle, wie z. B. Mg, Mn, Zn, Co, beteiligt sind. Die biologische Bedeutung vieler Metalle erscheint damit verständlich. Hoher Zinkgehalt von Organen wurde mit dem hohen Gehalt an Kohlesäureanhydrase in Zusammenhang gebracht. Durch den besonders hohen Zinkgehalt sind unter anderem einige Genitalorgane (Prostata, Epididymis, Samenblase, Hoden und Ovar) ausgezeichnet. Auch die Netzhaut des Auges gehört bei vielen Tieren zu den verhältnismässig zinkreichen Organen; ferner die Leber, Pankreas und die Lunge.

Aus dem Gesagten lässt sich ableiten, dass das Zink in den Panethschen Zellen entweder Bestandteil eines Verdauungsfermentes ist, oder dass es als Katalysator die Wirkung eines Verdauungsfermentes fördert.

Wir dürfen annehmen, dass die Granula in den Panethschen Zellen wenigstens zum Teil Stapelformen für bestimmte Stoffe sind, die im Bedarfsfall nach aussen sezerniert werden. Für die Verdauungsfermente ist es bisher noch nicht gelungen, sichere Entstehungsorte festzulegen.

Nach dem vorher Gesagten scheint es ziemlich sicher, dass aus den Panethschen Zellen bestimmte Verdauungsfermente abgegeben werden. Das Zink, das histochemisch in diesen Zellen darstellbar ist, müssen wir uns diesen Fermenten oder Enzymen beigegeben denken, die als Eiweisskomplexe mit den gewöhnlichen Färbemethoden als Granula dargestellt erscheinen.

Bis heute ist noch kein Verdauungsferment bekannt, das Zink in ganz besonders hoher Quantität enthält.

Wenn man also von Vermutungen und Überlegungen absieht, kann man es zunächst nur einfach als Tatsache registrieren, dass die Panethschen Zellen auffällig zinkhaltig sind. Es ist Aufgabe des Biochemikers, Aufschlüsse über die Funktion dieser Zellgruppe im Darm und die Bedeutung des reichlichen Zinkgehalts zu geben.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Untersuchungen des Darms von Tieren, denen Dithizon in die Blutbahn gespritzt war, und bei denen auch das Zink im Körpergewebe bereits intravital rot angefärbt hatte, fand STAMPFL im Darm von Ratten Gruppen von besonders stark zinkhaltigen Zellen. Diese Zellen liegen in der Tiefe der Lieberkühnschen Krypten. In dieser Zone liegen ausser indifferenten Zellen auch die Panethschen Körnchenzellen und die basal gekörnten gelben Zellen. Durch vergleichende Untersuchungen an aufeinanderfolgenden Schnitten, liess sich feststellen, dass die stark zinkhaltigen Zellen die Panethschen Zellen sind.

Die Angaben über die Bedeutung der Panethschen Zellen in der Literatur sind sehr uneinheitlich, am häufigsten wird angegeben, dass diesen Zellen eine Wichtigkeit bei der Eiweissverdauung zukäme.

Panethsche Zellen kommen im Tierreich sehr unterschiedlich reichlich vor, bei manchen Tieren fehlen sie völlig. Die Bedeutung des Zinks in diesen Panethschen Zellen ist, da man über ihre Funktion wenig sicheres weiss, völlig ungeklärt.

Die vorliegende Arbeit ist entstanden auf Anregung von Herrn Privat-Dozent Dr. Benno STAMPFL, Pathologisches Institut München.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privat-Dozent Dr. Benno STAMPFL für die gütige Überlassung dieses Themas und für die mir während der Ausführung derselben erteilten Ratschläge meinen besten und wärmsten Dank auszusprechen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Baecker, R.: "Die oxypilen (Panethschen) Körnchenzellen im Darmepithel der Wirbeltiere." Erg. Anat. 31. (1934).
- 2) Bizzozero, G.: "Über die schlauchförmigen Drüsen des Magen-Darm-Kanals und ihr Verhältnis zum Oberflächenepithel." II. Mitt. Archiv mikroskop. Anatomie. 40. 1892.
- 2a) Bizzozero, G.: III. Mitt. Archiv mikroskop. Anatomie. 42. 1893.
- 3) Bloch, C.E.: "Anatomische Untersuchungen über den Magen-Darm-Kanal des Säuglings." Jb. Kinderheilkunde, N.F. 58, Erg.-H. (1903).
- 4) Boerner-Patzelt, D.: "Über den Einfluss der Fixierung auf die Färbbarkeit der Panethschen Körnchenzellen bei der Maus." 1935, Z. Zellforschung 22, 24.
- 4a) Boerner-Patzelt, D.: 1936 - Über die Eigenschaften und die Bedeutung der Panethschen Zellen in der Tierreihe.
- 5) Broussy, M.J. and Barry, J.: (1948/49)
"Remarques sur les caracteres et la signification des cellules de Paneth.
On the histological characters and the Function of Paneth cells.
Toulouse Medical 1948/49
- 6) Clara, M.: "Über das Vorkommen von Körnchenzellen vom Typus der Panethschen Zellen bei den Vögeln." Z. mikrosk.-anat. Forschung. 6. 1926, 8. 1927.
- 6a) Clara, M.: "Über den Bau des Magen-Darm-Kanals bei den Amseln." Z. Anat. 102, 1934.

- 6b) Clara, M.: "Über das Vorkommen von Panethschen Körnchenzellen in den Darmeigendrüsen des Schweines."
Z. mikrosk.-anat. Forsch. 32. 1933.
- 7) Chuma, M.: "Zur normalen und pathologischen Histologie der Magenschleimhaut. (Unter besonderer Berücksichtigung des Vorkommens von Darmschleimhaut, Panethschen Zellen und hyalinen Körpern.)"
Virchow Archiv 247. - 1923.
- 8) Ebner, V.v.: "Handbuch der Gewebelehre des Menschen von Killiker."
6. Aufl. Bd. 3, Leipzig 1899 - 1902.
- 9) Feyrter, F.: "Über angeborene heterotope knotige Gewebswucherungen des menschlichen Magens und Darmes."
Z. mikros.-anat. Forschung 27. 1931.
- 10) Fischl, L.: "Über die Panethschen Zellen des Dünndarms."
Archiv Verdauungskrankheiten. 16. 1910.
- 11) Hamperl, H.: "Ein Beitrag zur Kenntnis des Dünndarmes und Dickdarmes der Insektivoren und Chiropteren."
Akad. Anz. Wien 14. 1923.
- 12) Heidenhain, R.: "Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut."
Pflügers Arch. 43. 1888.
- 13) Hertzog, A.J.: "The Paneth Zell".
in Amer. J. Path. 13. 1888.
- 14) Karasek, H.: "Beiträge zur Morphologie und Physiologie des Dünndarms verschiedener Säugtiere unter besonderer Berücksichtigung der Lieberkühnschen Krypten."
Z. Zellforschung. 20. 1933.
- 15) Kull, H.: "Über die Entstehung der Panethschen Zellen."
Archiv mikroskopischer Anatomie 77. 1911.
- 15a) Kull, H.: "Die Körnchenzellen des Epithels der Dünndarmschleimhaut."
Acta et comment. univers. Jurievens. 21, 1913.

- 15b) Kull, H. : "Über die Panethschen Zellen verschiedener Säuger."
Anat. Anz. 41. 1912.
- 16) Martin, F. P. : Vet.-med. Diss. Leipzig 1910
- 17) Marfan, A. B. et Bernard : "De la transformation mucoide des cellules glandulaires de l'intestin dans les gastroenterites des nourissons."
Press médicale 1899.
- 18) Miram, K. : "Zur Frage über die Bedeutung der Panethschen Zellen."
Archiv mikrosk. Anat. 79. 1911.
- 19) Möller, W. : "Anatomische Beiträge zur Frage von der Sekretion und Resorption in der Darmschleimhaut."
Z. Zool. 66. 1899.
- 20) Möllendorf, v. W. : "Über Vitalfärbung der Granula in den Schleimzellen des Säugedarms."
Anat. Anz. 44, Erg.-H. 1913.
- 21) Nicolas, A. : "Recherches sur l'epithelium de l'intestinum grelee."
Internat. Mschr. Anat. und Physiologie 8. 1891.
- 22) Oppel, A. : "Über eine zweite Zellart in den Brunnerschen Drüsen des Menschen."
Arch. mikroskop. Anat. 76. 1911.
- 23) Paneth, J. : "Über die sezernierenden Zellen des Dünndarmepithels."
Archiv mikrosk. Anat. 31. 1888.
- 24) Patzelt, V. : "Der Darm", in v. Möllendorfs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen."
- 25) Policard, A. : "Documents concernant la cellulæ de Paneth de l'intestin de l'homme."
C. r. Soc. Biol. Paris 83. 1920.
- 26) Schwalbe, G. : "Beiträge zur Kenntniss der Drüsen der Darmwand, insbesondere der Brunnerschen Drüsen."
- 27) Schmidt, J. E. : "Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanals."
Arch. mikrosk. Anat. 66. 1905.

- 28) Sawada, Y.: "Studies on the mitochondria, meta-chondria, on Golgi apparatus and on the silvergranules of Lieberkühns Gland cells of the intestine of the white." Jap. J. of exper. Med. 13. 1935.
- 29) Trautmann, A.: "Zur Kenntnis der Paneth. Z. bei den Säugetieren." Archiv mikrosk. Anat. 76. 1910.
- 30) Thorel, Chr.: "Über die hyalinen Körper der Magen- und Darmschleimhaut." Virchows Archiv 151, 1898.
- 31) Tang, E.: "Über die Paneth. Zellen und die gelben Zellen des Duodenum beim Schwein und anderen Wirbeltieren." Arch. mikrosk. Anat. 96. 1922.
- 32) Weissbart, M.: "Über Paneth. Körnchenzellen, über gekörnte Zellen in den Duodenaldrüsen, und über Belegzellen im Darm." Inaug. Diss. Dresden-Leipzig 1919.
- 33) Zimmermann, K.W.: "Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien." Arch. mikrosk. Anat. 52. 1898.
- 34) Zipkin, R.: "Beiträge zur Kenntnis der gröberen und feineren Strukturverhältnisse des Dünndarms von *Innus Rhesus*." Diss. Bern 1903, Anat. H. 23, 1903-04.

LEBENS LAUF

Ich, Vera Schaub, geb. Matwejewa bin als Tochter des Bahnbeamten Wasilij Matwejew und der Lehrerin Nadeschda Nikulina, am 24. Juli 1924 in Schkilbeni/Lettland geboren.

Die Schule besuchte ich in Lettland Abrene und machte dort meine Abiturprüfung am 4. April 1944.

Im Herbst 1944 siedelte ich mit meinem Vater (die Mutter starb 1939) nach Deutschland um.

Die Universität besuchte ich in Heidelberg und München. 1948 machte ich in Heidelberg Physicum und im Dezember 1952 in München das Staatsexamen.

1948 heiratete ich den Arzt Serge Schaub, Durch meine Heirat erwarb ich die Schweizer Staatsangehörigkeit. Aus unserer Ehe entsprossen 2 Töchter.

Seit 1. März 1955 arbeite ich als Ärztin in der Heil- und Pflegeanstalt St. Urban in der Schweiz.

